

氏名（本籍） 小 野 桂
学位の種類 博 士 （医 学）
学位記番号 医 博 第 1 6 5 3 号
学位授与年月日 平 成 1 2 年 3 月 2 3 日
学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）外科学系専攻
学位論文題目 腹膜に対する生理的食塩水の影響
－腹腔洗浄液の実験的検討－

（主 査）

論文審査委員 教授 里 見 進 教授 松 野 正 紀
教授 佐々木 巖

論文内容要旨

研究目的

腹腔洗浄法は、1965年 Root らが “Diagnostic peritoneal lavage” を発表して以来、広く臨床の場で応用されている。その適応としては、腹腔内貯留液の有無およびその性状などを検査するための診断的腹腔洗浄法と消化管穿孔時の腹腔内洗浄、腹腔内細菌の排除および術中の出血による凝血塊の除去、臓器の乾燥予防などを目的とした治療的腹腔洗浄法がある。腹腔洗浄においては従来より生理食塩水がひろく用いられてきた。その理由は、生理食塩水が等張溶液で、価格が安価で、組織障害性がないと考えられているからである。しかしながら、大量の生理食塩水による腹腔洗浄は水分の吸収および電解質バランスの乱れといった副作用を伴う危険がある。進行癌患者は低栄養状態であったり、消化管穿孔により敗血症に陥っているような病態、特に腹膜や腸管の permeability の亢進している状態では、この危険は増強されるものと思われる。

今回我々は、手術侵襲の軽減を目的として、従来より、安全で基本的な操作であると思われる術中の腹腔洗浄について実験的検討を行い、改善を試みた。

研究結果

水分および電解質濃度の変動が少ない腹腔洗浄液を検討するに当たり、腹膜透析液として用いられている EL-Reflac 1 号[®] をベースにした。腹腔洗浄の結果より、pH を中性に近く整え、浸透圧を調節することにより細胞外液と等張で電解質組成の近い洗浄液を作製した。

Na : 140mM K : 4mM Cl : 103mM Mg : 0.5mM Ca : 1mM

Lactate : 44mM Glucose : 5g/L pH : 7.4 浸透圧 : 305mOsm/kg

腹腔洗浄を行うと生理食塩水では洗浄液の 50%以上が体内へ移動し、尿量が増加したが、腹腔洗浄液では 10%程度と移動が少なかった。また浸透圧に対しても変動が少なかった ($P < 0.05$)。電解質に関しては、血清 Cl 濃度が有意に高値を示し ($P < 0.01$)、腹腔洗浄後の腹腔内液の電解質のうち、Na と Cl と Mg の濃度変動に有意差があった ($P < 0.05$)。

腹腔内細胞への洗浄の影響を見ると、ウサギ壁側腹膜中皮細胞の viability、ヒト末梢血単核球の食機能（貪食能・活性酸素産生能で評価）、サイトカイン産生能は pH7 において最も高値を示しており、pH6 で低下し、pH5 以下では測定できなかった。腹腔洗浄後の腹水中 IL-6 の産生は減少した ($P < 0.05$)、PEG4000 の静脈投与による色素透過性試験では、色素の漏出が増加しており、生理食塩水による腹膜損傷が示唆された ($P < 0.05$)。

研究の意義・独創的な点

今まで、生理食塩水による腹腔洗浄は、対照群として比較されていたに過ぎなかった。腸管穿孔腹膜炎手術後の抗生剤加生理食塩水による腹腔洗浄や各種癒着防止剤の実験的検討における対照群であり、生理食塩水そのものの腹腔洗浄に関する検討には否定的なものはなかった。

我々は、腹腔洗浄における生体の反応をマウス、ラットを用いて実験的に検討し、腹腔洗浄における体液、電解質バランスの変化、腹膜中皮細胞への影響、サイトカイン産生の動向を解析した。更に術中、術後の生体への侵襲の少ないと思われる腹腔洗浄液を作製し、生体組織への影響を検討した。

今回検討した新しい洗浄液を用いて腹腔洗浄することにより、術中の循環動態は安定し、安全に周術期を管理することができ、侵襲の大きな手術への使用も可能と思われる。また、術中の腹膜・臓器損傷が少ないことにより、術後癒着の予防の効果も期待できるとと思われる。今後の更なる検討改良により、臨床応用も可能と思われる。

審査結果の要旨

外科手術時の腹腔洗浄には、従来より生理食塩水が広く用いられてきた。その理由は、生理食塩水が等張溶液で、価格が安価で、組織障害性がないと考えられているからである。しかしながら、大量の生理食塩水による腹腔洗浄は水分の吸収および電解質バランスの乱れを引き起こす危険がある。本研究は術中の腹腔洗浄について実験的検討を行い、腹腔洗浄液の組成を検討した。生理食塩水による腹腔洗浄を再検討し、腹腔洗浄時の生体の恒常性を維持し外科的侵襲を軽減することは臨床的に意義がある。

実験モデルはCAPDに準じた方法にてラットの腹腔内に腹腔洗浄液を投与し、体重、尿量、血中ヘモグロビン濃度、血中および腹水中の浸透圧、電解質濃度の経時的变化を測定している。最終的に投与された洗浄液の浸透圧、電解質濃度は血清のそれに近い値をとることが明らかにされた。また腹腔内細胞の曝露実験による洗浄の影響を見ると（ウサギ壁側腹膜中皮細胞の viability, ヒト末梢血単核球の貧食能・活性酸素産生能, サイトカイン産生能で評価）、洗浄液は中性に近い値において細胞機能が最も維持されることが明らかにされた。この結果を基に、洗浄液量および電解質濃度の変動が少ない腹腔洗浄液の組成を検討するに当たり、腹膜透析液として用いられている EL-Reflac 1 号[®] をベースに、pH を中性に近く整え、浸透圧を調節し細胞外液と等張で電解質組成の近い洗浄液を作製した。

Na : 140mM K : 4mM Cl : 103mM Mg : 0.5mM Ca : 1mM Lactate : 44mM Glucose : 5g/L pH : 7.4 浸透圧 : 305mOsm/kg

腹腔洗浄を行うと生理食塩水では腹腔洗浄液に対して有意に洗浄液の体内へ移動が多く、尿量が増加した。また腹水中の浸透圧、電解質濃度変動にも有意差があった。

腹腔内細胞への洗浄の影響を見ると、PEG 4000 の静脈投与による色素透過性試験で、色素の漏出が増加しており、生理食塩水による腹膜損傷が示唆された。

以上、本研究は新しい洗浄液を用いて腹腔洗浄することにより、術中の循環動態は安定し、安全に周術期を管理することができる点に臨床的意義がある。高齢者、低栄養状態の進行癌患者、消化管穿孔により敗血症に陥っているような病態、特に腹膜や腸管の permeability の亢進している状態では有用と思われる。更に洗浄による術中の腹膜・臓器損傷が少ないことにより、術後癒着の予防の効果も期待できるとと思われる。よって本研究は学位授与に値するものである。